

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I
PRODUKTRRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

BEQVEZ 0,79–1,21 $\times 10^{13}$ vektorgenom/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Fidanakogen-elaparvovek är ett genterapiläkemedel som består av en rekombinant viruskapsid som härrör från ett naturligt förekommande paketeringsgenom för adenoassocierat virus serotyp Rh74 (AAVRh74var), som innehåller human koagulationsfaktor IX (FIX)-transgenen som har modifierats till en variant med hög faktor IX-aktivitet (Padua) som kallas FIX-R338L.

Fidanakogen-elaparvovek framställs i humana embryonala njurceller genom rekombinant DNA-teknik.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje ml fidanakogen-elaparvovek innehåller 0,79–1,21 $\times 10^{13}$ vektorgenom (vg).

Varje injektionsflaska innehåller en extraherbar volym på 1 ml.

Den kvantitativa informationen om faktisk koncentration och beräkning av patientens dos visas i informationsbladet om tillverkningssatsen som medföljer läkemedlet för behandling.

Det totala antalet injektionsflaskor i varje förpackning motsvarar dosbehovet för den enskilda patienten, beroende på patientens kroppsvikt och faktisk koncentration (se avsnitt 4.2 och 6.5).

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 4,55 mg natrium per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar till något opalskimrande, färglös till något brunaktig lösning med pH 6,8–7,8 och en osmolaritet på cirka 348 mOsm/l.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

BEQVEZ är avsett för behandling av svår och medelsvår hemofili B (medfödd faktor IX-brist) hos vuxna patienter utan faktor IX-inhibitorer i anamnesen och utan detekterbara antikroppar mot AAV serotyp Rh74variant.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska administreras på ett behörigt behandlingscenter av en läkare med erfarenhet av behandling av hemofili. Det är rekommenderat att detta läkemedel administreras på en plats med tillgänglig personal och utrustning för att behandla eventuella infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.4).

En profylaktisk dos av faktor IX-koncentrat ska ges före infusionen med fidanakogen-elaparyovek (se avsnitt 4.4).

Patienturval

Behandlingslämpligheten ska bekräftas inom 8 veckor före infusionen utifrån följande testresultat:

- negativt antikroppstest mot AAVRh74var. Detta ska bedömas med hjälp av CE-märkt *in vitro*-diagnostik (IVD) för detta ändamål. Om CE-märkt IVD inte finns tillgängligt, ska en alternativ validerad metod användas.
- ingen kliniskt signifikant leversjukdom (se avsnitt 4.3 och 4.4)
- inga faktor IX-inhibitorer, utifrån anamnes och vid testning ($< 0,6$ Bethesdaenheter)
- inga aktiva infektioner, vare sig akuta (som till exempel akuta luftvägsinfektioner eller akut hepatit) eller okontrollerade kroniska infektioner (som till exempel aktiv kronisk hepatit B, hepatit C eller infektion med humant immunbristvirus [hiv]) (se avsnitt 4.3).

Dosering

Den rekommenderade dosen av BEQVEZ är en singeldos på 5×10^{11} vektorgenom per kg (vg/kg) kroppsvikt.

För att fastställa patientens dos ska följande beräkning göras:

Beräkning av patientens dosvikt

Dosen av BEQVEZ baseras på patientens kroppsmasseindex (BMI) i kg/m^2 .

Tabell 1. Patientens dosviktsjustering enligt BMI

Patientens BMI	Justering av patientens dosvikt (kg)
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Dosvikt = faktisk kroppsvikt
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Fastställ med hjälp av följande beräkning: Dosvikt (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{längd (m)}]^2$

Obs!

- Uträkningen av längden i m^2 ska INTE avrundas.
- Dosvikten ska avrundas till 1 decimal.

Beräkning av patientens dosvolym i milliliter (ml)

Patientens dosvikt i kilogram (kg) $\times$ måldos per kilogram (5×10^{11} vg/kg) = dos i vg som ska administreras

Dos i vg som ska administreras $\div$ faktisk koncentration (vg/ml)* = patientens dosvolym i ml

*Se det medföljande informationsbladet om tillverkningssatsen för information avseende den faktiska koncentrationen av vg per injektionsflaska.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt av fidanakogen-elaparvovek hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion har inte studerats. Fidanakogen-elaparvovek är kontraindicerat hos patienter med avancerad leverfibros eller avancerad levercirros (se avsnitt 4.3) och rekommenderas inte till patienter med andra allvarliga hepatobiliära sjukdomar (se avsnitt 4.4).

Patienter som är HCV-positiva/HBV-positiva/hiv-positiva

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter som är positiva för hepatit C-virus (HCV), hepatit B-virus (HBV) och/eller humant immunbristvirus (hiv). Begränsade data är tillgängliga hos patienter med kontrollerade hiv-infektioner och aktiv HCV och HBV i anamnesen (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion. Säkerhet och effekt av BEQVEZ har inte studerats hos patienter med kliniskt relevant nedsatt njurfunktion (kreatinin > 2,0 mg/dl).

Äldre

Säkerhet och effekt av fidanakogen-elaparvovek hos patienter i åldern ≥ 63 år har inte fastställts. Ingen dosjustering är nödvändig hos äldre patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av fidanakogen-elaparvovek hos barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För intravenös användning efter spädning.

BEQVEZ administreras som en singeldos via intravenös infusion under cirka 60 minuter med en lämplig infusionsvolym (se avsnitt 6.6).

Infundera inte som en intravenös injektion eller bolusdos. Om en infusionsrelaterad reaktion uppstår under administreringen ska infusionshastigheten sänkas eller stoppas för att säkerställa patientens tolerabilitet. Om infusionen stoppas kan den startas om med en lägre hastighet när den infusionsrelaterade reaktionen har gått över (se avsnitt 4.4).

Före administrering måste det säkerställas att patientens identitet överensstämmer med de unika patientuppgifter (dvs. tillverkningsatsnumret) som finns på injektionsflaskorna, innerkartongerna, yttre kartongerna och medföljande dokumentation. Även det totala antalet injektionsflaskor som ska administreras måste säkerställas via den patientspecifika informationen på informationsbladet om tillverkningsatsen.

För utförliga anvisningar om beredning, administrering, åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering och kassering av läkemedlet, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiva infektioner, antingen akuta eller okontrollerade kroniska (se avsnitt 4.4).

Avancerad leverfibros eller avancerad levercirros (se avsnitt 4.4).

4.4. Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Befintlig immunitet mot AAVRh74var

Antikroppar mot AAVRh74var kan bildas efter exponering för ett virus som är väldigt likt det modifierade viruset. Före administrering måste avsaknaden av antikroppar mot AAVRh74var påvisas med en på lämpligt sätt validerad analysmetod (se avsnitt 4.1 och 4.2). Det är rekommenderat att patienter doseras så snart som möjligt (t.ex. inom 8 veckor) efter antikroppstestning som bekräftar att antikroppar mot AAVRh74var inte förekommer.

Bedömning av hepatobiliär sjukdom inför behandlingen

Bedömningen av hepatobiliär sjukdom inför behandlingen ska säkerställa avsaknad av kliniskt signifikant hepatobiliär sjukdom, enligt någon av definitionerna nedan:

- nivåer av alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) eller alkaliskt fosfat (ALP) på $> 2 \times$ övre normalgränsen (ULN), med beaktande av att minst två avläsningar kan behövas för att tolka variabiliteten över tid (som mest inom 4 veckor)
- bilirubin $> 1,5 \times$ ULN (som mest inom 4 veckor)
- nuvarande leverrelaterad koagulationsrubbling, hypoalbuminemi, kvarstående ikterus, cirros, aktiv virushepatit
- anamnes på portal hypertoni, splenomegali eller hepatisk encefalopati
- negativ fibrosbedömning (som mest 3 månader före infusionen).

Om radiologiska leveravvikelser och/eller ihållande förhöjningar av leverenzymerna förekommer är det rekommenderat att en konsultation med en hepatolog övervägs för att bedöma lämpligheten av administrering med BEQVEZ.

Patienter med aktiva infektioner, antingen akuta eller okontrollerade kroniska infektioner

Det finns ingen klinisk erfarenhet av administrering av fidanakogen-elaparvovek till patienter med akuta infektioner (som t.ex. akuta luftvägsinfektioner eller akut hepatit) eller okontrollerade kroniska infektioner (som t.ex. aktiv kronisk hepatit B). Det är möjligt att akuta eller okontrollerade infektioner kan påverka svaret på fidanakogen-elaparvovek och minska dess effekt och/eller orsaka biverkningar. Behandling med fidanakogen-elaparvovek är kontraindicerat för patienter med sådana infektioner (se avsnitt 4.3). Om det finns tecken eller symtom på akuta eller okontrollerade kroniska aktiva infektioner måste behandlingen med fidanakogen-elaparvovek skjutas upp tills infektionen har gått över eller är under kontroll.

Begränsade kliniska data finns tillgängliga avseende patienter med kontrollerad hiv-infektion som behandlats med fidanakogen-elaparvovek.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner, inklusive överkänslighetsreaktioner och anafylaxi, kan förekomma under eller strax efter infusionen med fidanakogen-elaparvovek. Patienter ska övervakas noga med avseende på infusionsrelaterade reaktioner under hela infusionsperioden och i minst 3 timmar efter

avslutad infusion. Den rekommenderade infusionshastigheten ska följas noggrant för att säkerställa patienttolerabilitet. Vid en misstänkt infusionsrelaterad reaktion ska infusionen saktas ned eller omedelbart stoppas (se avsnitt 4.2). Baserat på klinisk bedömning ska behandling av infusionsrelaterade reaktioner ges enligt riktlinjer för behandling av allergiska reaktioner, inklusive utsättning och/eller administrering av lämplig behandling.

För att minimera risken för akuta överkänslighetsreaktioner ska patienterna övervakas noggrant avseende kliniska tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner och akuta eller fördröjda överkänslighetsreaktioner. Patienterna ska informeras om tidiga symtom och tecken på överkänslighetsreaktioner och ska rådas att kontakta läkare och/eller söka omedelbar akutsjukvård om de får en infusionsrelaterad reaktion.

Utsättning av faktor IX-koncentrat

Efter infusionen med fidanakogen-elaparvovek ska patienterna avbryta profylaxbehandlingen när nivån av endogen FIX:C-aktivitet anses tillräcklig för att spontan blödning inte ska uppstå.

Övervakning av faktor IX-aktivitet och leverfunktion

Efter administrering av fidanakogen-elaparvovek kan patienter utveckla en övergående och asymtomatisk förhöjning av transaminaser (se avsnitt 4.8). Även om den exakta etiologin för förhöjningar ännu inte har fastställts tror man att immunmedierade förhöjningar i leverfunktionstester är resultatet av en AAV-kapsidtriggad respons med efterföljande hepatocytlys och inflammation.

ALAT/ASAT och faktor IX-aktivitetsnivåer ska övervakas efter administrering av fidanakogen-elaparvovek (se tabell 2). Övervakning av kreatinfosfokinas (CPK) rekommenderas för att utvärdera alternativa orsaker till förhöjda nivåer av ALAT (inklusive potentiella levertoxiska läkemedel eller substanser, alkoholkonsumtion eller ansträngande aktivitet). Kortikosteroidbehandling ska sättas in som respons på aminotransferashöjningar för att kontrollera leverreaktioner och förhindra eller lindra en potentiell minskning av transgenuttrycket (se tabell 3 och tabell 4).

Under de första sex månaderna efter administrering av BEQVEZ är syftet med lever- och faktor IX-övervakning att detektera öknings av transaminaser som kan tyda på eller åtföljas av minskad faktor IX-aktivitet och kan indikera behovet av att sätta in kortikosteroidbehandling. Efter de första sex månaderna efter administrering av BEQVEZ är syftet med lever- och faktor IX-övervakning att utvärdera leverhälsan och blödningsrisken.

Tabell 2. Rekommenderad övervakning av leverfunktion (ALAT och ASAT) och faktor IX-aktivitet*

Tidsram	Övervakningsfrekvens ^a
Vecka 1–12	En eller två gånger i veckan
Vecka 13–18	En gång i veckan
Vecka 19–52 (slutet av år 1)	Vid vecka 24, 32, 42 och 52
År 2 till slutet av år 3 ^b	En gång i kvartalet
År 4 till slutet av år 6	Två gånger per år
Efter år 6	En gång om året

* Om möjligt är det rekommenderat att samma laboratorium används för övervakning över tid, i synnerhet under tidsramen för beslutsfattande om kortikosteroidbehandling, för att minimera påverkan av variabilitet mellan olika laboratorier.

^a Övervakning rekommenderas varje vecka, och efter vad som är kliniskt indicerat, under kortikosteroidnedtrappningen. Justering av övervakningsfrekvensen kan även vara indicerat beroende på den enskilda patientens situation.

^b Med start vecka 65.

Variabilitet av tester för faktor IX-aktivitet

När det gäller övervakning av faktor IX-aktivitet tyder resultat från en fältstudie på variabilitet mellan laboratorier för olika enstegsreagenser som används i studien, med mer variabilitet vid lägre faktor IX-aktivitetsnivåer (0,025 IE/ml). Dessa resultat stöder tidigare data som visade skillnader i faktor IX-aktivitet från transgenhärledd FIX-R338L-variant i olika enstegsanalyser och kromogena analyser, med genomgående högre faktor IX-aktivitet observerad i kiselbaserade enstegsanalyser.

Om möjligt är det rekommenderat att samma laboratorium (för kromogena analyser eller enstegsanalyser) används för övervakning av faktor IX-aktivitet över tid, i synnerhet under tidsramen för beslutsfattande om kortikosteroidbehandling, för att minimera påverkan av variabilitet mellan olika laboratorier.

Baserat på en *in vitro*-studie störde det transgena FIX-R338L-variantproteinet i plasmaprover från deltagare som fick fidanakogen-elaparovvek inte detekteringen av FIX-aktivitet från plasmaderiverade FIX-produkter, rekombinanta FIX-produkter eller rekombinanta FIX-produkter med förlängd halveringstid som tillsattes i plasmaproverna och analyserades med två enstegsanalyser (Actin FSL och SynthASil) samt en kromogen analys där Rox FIX användes. Glykol-pegylerade rekombinanta FIX-produkter utvärderades inte i studien. Det föreslås att man inte använder en kiselbaserad aPTT-analys för mätning av FIX:C i närvaro av (rekombinanta) FIX-produkter. Läs produktinformationen för respektive produkt för vägledning om övervakning vid användning av (rekombinanta) FIX-produkter.

Insättning och användning av kortikosteroider

Kortikosteroidbehandling ska sättas in om aminotransferashöjningar observeras eller minskning av faktor IX-aktiviteten observeras för att upprätthålla transgenuttrycket av transducerade hepatocyter (se tabell 3 och tabell 4). Det finns begränsad information om nyttan av att påbörja ett nytt behandlingsförlopp med kortikosteroider efter de första 6 månaderna av administrering med BEQVEZ.

I tabell 3 ges det rekommenderade avtrappningsschemat för orala kortikosteroider (dvs. prednison/prednisolon) som i första hand ska övervägas för att undertrycka avvikande leverlaboratorievärden. Det är rekommenderat att läsa om risker och nödvändiga försiktighetsåtgärder i kortikosteroidens produktinformation. I avsaknad av en alternativ etiologi, rekommenderas starkt behandling med kortikosteroider för vektorinducerad hepatit om något av följande kriterier uppfylls:

Transaminasökning (ALAT och ASAT)

- Transaminasvärde på $2 \times \text{ULN}$ eller engångsökning $\geq 1,5$ gånger sedan det senaste värdet som erhöles före infusionen (se avsnitt 4.2).
- Ökningar i följd.

Minskad faktor IX-aktivitet

- En enstaka betydande minskning som kan utlösa en blödningsrisk och som inte är förknippad med en nyligen administrerad infusion av en extern faktor IX-produkt eller faktor IX-inhibitor.
- Minskningar i följd om de äger rum under de första 120 dagarna efter infusionen.

Tabell 3. Rekommenderad behandlingsregim för orala kortikosteroider

Schema (behandlingsregim för oral kortikosteroid)	Prednisolon/prednison (mg/dag)
Vecka 1	Ca 60 till 100 enligt kroppsvikt
Vecka 2	60*
Vecka 3	40
Vecka 4	30
Vecka 5	30
Underhållsdos tills ALAT/ASAT återgår till baslinjenivå	20
Nedtrappning av dos efter att baslinjenivån har nåtts	Minska med 5 mg/dag tills 10 mg/dag har uppnåtts, minska sedan med 2,5 mg/vecka upp till 5 mg dagligen.

*Den efterföljande nedtrappningen av prednisolon/prednison ska inte inledas förrän ALAT och/eller ASAT har minskat i minst 2 på varandra följande labbprovtagningar eller har återgått ungefär till baslinjenivåerna (nivåerna före administrering) och en eventuell minskning av faktor IX-aktiviteten har planat ut.

Om det inte finns någon evidens på att förhöjda transaminaser minskar eller vid minskning av faktor IX-aktiviteten efter första veckan med behandling med orala kortikosteroider ska en kombination av intravenös metylprednisolon och orala kortikosteroider övervägas och en leverspecialist rådfrågas vid behov (se tabell 4).

Tabell 4. Rekommenderad behandlingsregim för en kombination av intravenösa och orala kortikosteroider

Schema (behandlingsregim för kortikosteroid)	Oral prednisolon/prednison (mg/dag)	Intravenös metylprednisolon (mg/dag)
Dag 1*–3	ej tillämpligt	1 000
Dag 4–7	20	ej tillämpligt
Vecka 2	60	ej tillämpligt
Vecka 3	60	ej tillämpligt
Vecka 4	40	ej tillämpligt
Vecka 5	30	ej tillämpligt
Vecka 6	30	ej tillämpligt
Vecka 7	20	ej tillämpligt
Vecka 8	10	ej tillämpligt
Vecka 9	5	ej tillämpligt

* Dag 1 på upptrappning av behandlingen

Övervakning av utveckling av faktor IX-inhibitorer

Inga kliniska data finns tillgängliga från patienter med detekterbara faktor IX-inhibitorer som behandlas med fidanakogen-elaparvovek. BEQVEZ är inte avsedd för patienter med faktor IX-inhibitorer i anamnesen (se avsnitt 4.1).

Patienter ska övervakas genom lämpliga kliniska observationer och laborietester avseende utvecklingen av faktor IX-inhibitorer efter BEQVEZ-administrering. En analys som detekterar faktor IX-inhibitorer om en blödning inte är kontrollerad eller om faktor IX-aktivitetsnivåerna i plasma minskar ska utföras.

Risk för malignitet i samband med vektorintegration i DNA i kroppsceller

Eftersom det finns en teoretisk risk för malign transformation som leder till cancer till följd av AAV-medierad integration i värdcellens DNA ska regelbunden långtidsuppföljning övervägas (se Långtidsuppföljning).

Det är rekommenderat att patienter med befintliga riskfaktorer för hepatocellulärt karcinom (t.ex. leverfibros, hepatit C- eller B-sjukdom, icke-alkoholrelaterad fettlevversjukdom) genomgår regelbundna ultraljudsundersökningar av levern och regelbundet övervakas med avseende på förhöjningar av alfa-fetoprotein (AFP) på årsbasis i minst 5 år efter administrering med BEQVEZ (se avsnitt 4.3).

I händelse av malignitet ska behandlande sjukvårdspersonal kontakta innehavaren av godkännandet för försäljning för anvisningar om insamling av patientprover för potentiell undersökning av vektorintegration och plats för integrationsanalys.

Åtgärder i samband med utsöndring av transgen-DNA

Manliga patienter ska informeras om de eller deras fertila kvinnliga partners måste använda preventivmedel. BEQVEZ rekommenderas inte för fertila kvinnor (se avsnitt 4.6).

BEQVEZ kan överföras till andra personer än patienten som får behandlingen via patientutsöndringar och -sekret (se avsnitt 5.2). Tillfällig vektorutsöndring av intravenöst administrerade AAV-baserade genterapier förekommer främst genom urin och i viss utsträckning saliv och slem.

För att minimera risken för överföring till andra personer ska patienter instrueras om korrekt handhygien vid direkt kontakt med patientsekret eller -utsöndringar.

Dessa försiktighetsåtgärder ska följas i 6 månader efter BEQVEZ-infusionen, särskilt i nära kontakt med personer som är gravida eller har immunbrist.

Risk för tromboemboliska händelser

Hos patienter med hemofili B och befintliga riskfaktorer för tromboemboliska händelser, till exempel hjärt- och kärlsjukdom, kardiometabol sjukdom, arterioskleros, högt blodtryck eller diabetes i anamnesen eller hög ålder, kan den potentiella risken för trombogenicitet vara högre efter behandling.

Patienter ska utvärderas före och efter administrering av fidanakogen-elaparvovek för riskfaktorer för trombos och allmänna kardiovaskulära riskfaktorer. Baserat på de faktor IX-aktivitetsnivåer som uppnås ska patienterna rådgä i enlighet med deras individuella tillstånd. Patienterna ska omedelbart söka vård om de observerar tecken eller symtom som kan tyda på en trombotisk händelse.

Immunsupprimerade patienter

Inga immunsupprimerade patienter, inklusive patienter som genomgått immunsuppressiv behandling inom 30 dagar före infusionen med fidanakogen-elaparvovek, rekryterades till kliniska studier med fidanakogen-elaparvovek.

Säkerhet och effekt av detta läkemedel hos dessa patienter har inte fastställts. Användning hos immunsupprimerade patienter baseras på hälso- och sjukvårdspersonalens bedömning, med beaktande av patientens allmänna hälsa och risken för kortikosteroidanvändning efter behandling med fidanakogen-elaparvovek.

Användning av faktor IX-koncentrat eller blodstillande medel efter behandling med fidanakogen-elaparvovek

Efter administrering av fidanakogen-elaparvovek:

- Faktor IX-koncentrat/blodstillande medel kan användas vid perioperativ hantering och vid

invasiva ingrepp, kirurgi, trauma eller blödningar, i enlighet med aktuella riktlinjer för behandling av hemofili och baseras på patientens aktuella faktor IX-aktivitetsnivåer.

- Om patientens faktor IX-aktivitetsnivåer är genomgående ≤ 2 IE/dl och patienten har upplevt återkommande spontana blödningsepisoder ska läkare överväga användningen av faktor IX-koncentrat för att minimera sådana episoder, i enlighet med aktuella riktlinjer för behandling av hemofili. Målleder ska behandlas i enlighet med relevanta behandlingsriktlinjer.

Vid övervakning av en patients hemostatiska aktivitet, se avsnitt 4.4 för laboratorietester efter infusion av BEQVEZ.

Upprepad behandling och inverkan på andra AAV-medierade behandlingar

Det är ännu inte känt om eller under vilka förutsättningar som behandling med fidanakogen-elaparvovek kan upprepas, eller i vilken utsträckning som utvecklade endogena korsreagerande antikroppar kan interagera med kapsider hos AAV-vektorer som används av andra gentterapi och potentiellt påverkar deras behandlingseffekt.

Donation av blod, organ, vävnad och celler

Patienter som behandlas med detta läkemedel får inte donera blod, organ, vävnad och celler för transplantation. Denna information står på patientkortet som måste överlämnas till patienten efter behandlingen.

Långtidsuppföljning

Patienter förväntas delta i en registerstudie för att följa hemofilipatienter i 15 år efter infusionen, för bättre förståelse av den långsiktiga säkerheten och effekten av denna gentterapi.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

BEQVEZ späds med lösningar som innehåller natrium (se avsnitt 6.6) och detta ska tas i beaktande i förhållande till den totala natriumhalten från alla källor som administreras till patienten.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Levertoxiska läkemedel eller substanser

Erfarenheten av användning med fidanakogen-elaparvovek hos patienter som får levertoxiska läkemedel eller använder levertoxiska substanser är begränsad. Försiktighet ska iakttas vid administrering av potentiellt levertoxiska läkemedel, (traditionella) växtbaserade läkemedel och alkohol till patienter som behandlas med fidanakogen-elaparvovek eftersom effekten av fidanakogen-elaparvovek kan minska och risken för allvarliga leverreaktioner kan öka efter administrering av fidanakogen-elaparvovek.

Före administrering av fidanakogen-elaparvovek ska patientens pågående läkemedelsbehandlingar granskas för att fastställa om de ska ändras för att förhindra möjliga förväntade interaktioner. Efter administrering av fidanakogen-elaparvovek ska patientens samtidiga läkemedel övervakas, i synnerhet under det första året, och behovet av att ändra samtidiga läkemedel baserat på patientens leverhälsa och risk ska utvärderas. När ett nytt läkemedel sätts in rekommenderas noggrann

övervakning av ALAT-nivåer och faktor IX-aktivitetsnivåer (t.ex. varje vecka eller varannan vecka under den första månaden) för att bedöma potentiella effekter av båda nivåerna.

Interaktioner med läkemedel som kan minska eller öka plasmakoncentrationerna av kortikosteroider

Läkemedel som kan minska eller öka plasmakoncentrationen av kortikosteroider (t.ex. läkemedel som inducerar eller hämmar cytokrom P450 3A4) kan minska effekten av kortikosteroidregimen eller öka dess biverkningar (se avsnitt 4.4).

Vaccinationer

Före infusionen av fidanakogen-elaparvovek ska det bekräftas att patienten har fått alla nödvändiga vaccinationer. Patientens vaccinationsschema kan behöva justeras för att samtidig immunmodulerande behandling ska kunna ges. Levande vacciner ska inte administreras till patienter medan de får immunmodulerande behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Inga särskilda fertilitetsstudier/embryofetala studier på djur har genomförts för att belägga om användning hos fertila kvinnor och under graviditet kan vara skadlig för det nyfödda barnet (teoretisk risk för virusvektorintegration i fosterceller genom vertikal överföring). Dessutom finns inga data tillgängliga för att rekommendera en specifik tidsperiod under vilken fertila kvinnor ska använda preventivmedel. Därför rekommenderas inte BEQVEZ för fertila kvinnor.

Preventivmedel efter administrering till män

Fertila patienter som behandlas och deras kvinnliga fertila partner måste förhindra eller skjuta upp graviditet med hjälp av preventivmedel med bärjärfunktion under 6 månader efter administrering av fidanakogen-elaparvovek samt undvika kontakt med sperma. Män som behandlas med fidanakogen-elaparvovek får inte donera sperma för att minimera risken för överföring via könsceller (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Det finns ingen erfarenhet av användning av detta läkemedel under graviditet. Inga reproduktionsstudier på djur har utförts. Fidanakogen-elaparvovek rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Det är okänt om fidanakogen-elaparvovek utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. BEQVEZ ska inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns ingen tillgänglig information om effekterna av fidanakogen-elaparvovek på kvinnors eller mäns fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Infusion av fidanakogen-elaparvovek kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. På grund av potentiella biverkningar, till exempel huvudvärk och yrsel, som har förekommit kort efter administrering av fidanakogen-elaparvovek ska patienter få rådet att iaktta

försiktighet under framförande av fordon och användning av maskiner tills de är säkra på att detta läkemedel inte påverkar dem negativt (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den biverkning som rapporterades oftast efter administrering var förhöjda transaminaser (43,3 %).

Tabell över biverkningar

Säkerheten för fidanakogen-elaparvovek utvärderades hos 60 patienter som fick den rekommenderade dosen (5×10^{11} vektorgenom/kg) i 2 öppna kliniska studier. Biverkningarna som identifierades med fidanakogen-elaparvovek presenteras i tabell 5.

Biverkningarna klassificeras enligt MedDRA:s klassificering av organsystem och frekvenskategorier. Frekvenskategorierna följer följande konventioner: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 5. Tabell över biverkningar av fidanakogen-elaparvovek

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel	Vanliga
Magtarmkanalen	Buksmärtor**, illamående	Vanliga
Lever och gallvägar	Förhöjda transaminaser*	Mycket vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsställe	Pyrexia, asteni	Vanliga
Undersökningar och provtagning	Förhöjt kreatinin i blodet, förhöjt laktatdehydrogenas i blodet	Vanliga

* Inkluderar termerna förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT), förhöjda leverenzym, onormal leverfunktion, avvikande leverfunktionstest, förhöjda transaminaser.

** Inkluderar buksmärtor och smärta i epigastriet.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Avvikande levervärden i laboratorietester

Fyrtiotre av 60 (71,7 %) patienter hade förhöjt ALAT och 44 av 60 (73,3 %) patienter hade förhöjt ASAT. Trettiosju av 60 (61,7 %) patienter med förhöjt ALAT hade även förhöjt ASAT. Mediantiden för tillslag av den första ALAT-förhöjningen var 39 dagar (intervall: 2 till 2186 dagar) och mediantiden till att den första ALAT-förhöjningen hade gått tillbaka var 13 dagar (intervall: 4 till 1373 dagar). Alla episoder med ALAT-förhöjning (52/52) för alla deltagare (36/36) som började inom 120 dagar med infusion med fidanakogen-elaparvovek gick tillbaka. Trettioen deltagare hade 58 episoder med ALAT-förhöjning efter dag 120, och 83 % av episoderna hade gått tillbaka vid den tidpunkt då datainsamlingen upphörde. Av de episoder som inte gick tillbaka återstod endast 3 patienter > ULN.

Trettioen av 60 (51,7 %) patienter fick kortikosteroider. Genomsnittstiden till insättning av kortikosteroider var 46 dagar. Medeldurationen för behandlingen med kortikosteroider var 112 dagar (intervall: 41 till 276 dagar). Bland de patienter som fick kortikosteroider (n = 31) upplevde ingen förhöjt ALAT av grad 3 eller högre eller bilirubinförhöjningar som anges i tabell 6 nedan.

Tabell 6. Antal (%) patienter med förhöjt ALAT eller bilirubin och förändring av förhöjningsgrad före insättning av kortikosteroider och efter slutförd kortikosteroidbehandling

	N = 31* n (%)		
ALAT-förhöjning $\geq$ grad 3 före kortikosteroidbehandling [^]	0 (0 %)		
ALAT-förhöjning $\geq$ grad 3 efter slutförd kortikosteroidbehandling ^{&}	0 (0 %)		
Bilirubinförhöjning $\geq$ grad 3 före kortikosteroidbehandling [^]	0 (0 %)		
Bilirubinförhöjning $\geq$ grad 3 efter slutförd kortikosteroidbehandling ^{&}	0 (0 %)		
	Efter slutförd kortikosteroidbehandling ^{&}		
Före kortikosteroidbehandling ^{&}	Normal	Grad 1	Grad 2
ALAT-förhöjning			
Normal	16 (51,6 %)	4 (12,9 %)	0
Grad 1	8 (25,8 %)	2 (6,5 %)	0
Grad 2	1 (3,2 %)	0	0
Bilirubinförhöjning			
Normal	28 (90,3 %)	3 (9,7 %)	0
Grad 1	0	0	0

* Deltagare som fick kortikosteroider.

[^] De sista ALAT- och bilirubin ALAT-leverenzymresultaten före insättning av kortikosteroidbehandling.

[&] Toppvärdet för ALAT- och bilirubin ALAT-leverenzymresultaten efter slutförd kortikosteroidbehandling.

CTCAE-grader för förhöjt ALAT: Grad 1: $> \text{ULN}$ till $3,0 \times \text{ULN}$ om baslinjen var normal, $1,5$ till $3,0 \times$ baslinjen om baslinjen var onormal. Grad 2: $> 3,0$ till $5,0 \times \text{ULN}$ om baslinjen var normal, $> 3,0$ till $5,0 \times$ baslinjen om baslinjen var onormal. Grad 3: $> 5,0$ till $20,0 \times \text{ULN}$ om baslinjen var normal, $> 5,0$ till $20,0 \times$ baslinjen om baslinjen var onormal. Grad 4: $> 20,0 \times \text{ULN}$ om baslinjen var normal, $> 20,0 \times$ baslinjen om baslinjen var onormal.

CTCAE-grader för förhöjt bilirubin: Grad 1: $> \text{ULN}$ till $1,5 \times \text{ULN}$ om baslinjen var normal, $1,0$ till $1,5 \times$ baslinjen om baslinjen var onormal. Grad 2: $> 1,5$ till $3,0 \times \text{ULN}$ om baslinjen var normal, $> 1,5$ till $3,0 \times$ baslinjen om baslinjen var onormal. Grad 3: $> 3,0$ till $10,0 \times \text{ULN}$ om baslinjen var normal, $> 3,0$ till $10,0 \times$ baslinjen om baslinjen var onormal. Grad 4: $> 10,0 \times \text{ULN}$ om baslinjen var normal, $> 10,0 \times$ baslinjen om baslinjen var onormal.

Immunogenicitet

Administreringen av fidanakogen-elaparovvek har potentialen att generera immunitet i form av neutraliserande antikroppar mot vektorkapsiden och transgenen (virus härledd faktor IX) och som cellulär respons mot de transducerade celler som framställer faktor IX.

Inga patienter utvecklade faktor IX-inhibitorer under de kliniska studierna med fidanakogen-elaparovvek. För närvarande finns inga data om effekten av fidanakogen-elaparovvek vid användning hos patienter med faktor IX-inhibitorer i anamnesen.

En ihållande ökning av neutraliserande antikroppar mot AAVRh74var har observerats efter administrering av fidanakogen-elaparovvek hos alla forskningspersoner som deltog i kliniska studier och som utvärderades beträffande neutraliserande antikroppar. I den kliniska fas 3-studien var medelvärde vecka 52 för titern för neutraliserande AAVRh74var-antikroppar 28 531,10 och förblev generellt förhöjt vid bedömningen vecka 156.

Patienter som behandlades med fidanakogen-elaparvovek testades för cellulära immunsvar på kapsidpoolen som helhet och faktor IX-poolen som helhet med användning av en IFN- γ ELISpot-analys. ELISpot-resultaten visade ingen trend för förmodat T-cellsvar (baserat på positivt ELISpot) som en funktion av tid under en ettårsperiod efter infusionen i kliniska studier, vare sig i fas 3- eller fas 1/2-studier.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdosing

Inga data finns tillgängliga från kliniska studier avseende överdosing av fidanakogen-elaparvovek. Noggrann klinisk observation och övervakning av laboratorieparametrar (inklusive klinisk kemi och hematologi) för systemiskt immunsvar rekommenderas (se avsnitt 4.4). Symtomatisk och understödjande behandling, som den behandlande läkaren anser vara nödvändig, rekommenderas vid en överdos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Blodkoagulationsfaktorer, ATC-kod: **ännu ej tilldelad**

Verkningsmekanism

Fidanakogen-elaparvovek är en genterapi utvecklad att introducera en funktionell kopia av den högaktiva Padua-varianten av faktor IX-genen (FIX-R338L) i de transducerade cellerna för att åtgärda den monogena grundorsaken till hemofili B.

Fidanakogen-elaparvovek är en icke-replikerande rekombinant AAV-vektor som använder AAVRh74var-kapsid för att leverera en stabil human faktor IX-transgen. AAVRh74var-kapsid kan transducera hepatocyter, det naturliga stället för faktor IX-syntes. Faktor IX-genen i fidanakogen-elaparvovek är utformad att förekomma övervägande som episomalt DNA i transducerade celler och uttryck av transgenen drivs av en leverspecifik promotor, vilket resulterar i ett vävnadsspecifikt, kontinuerligt och ihållande faktor IX-proteinuttryck.

Behandling med fidanakogen-elaparvovek resulterar i mätbar vektorhärledd koagulationsfaktor IX-aktivitet.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av fidanakogen-elaparvovek utvärderades i en öppen fas 3-studie på flera platser (C0371002, N = 45). Till studien rekryterades vuxna manliga patienter i åldern 18–62 år med medelsvår till svår hemofili B (faktor IX-aktivitet $\leq 2\%$) som var negativa för neutraliserande antikroppar (nAB) mot AAVRh74var och som fick en enstaka intravenös infusionsdos fidanakogen-elaparvovek vid 5×10^{11} vg/kg kroppsvikt. Patienterna fortsätter uppföljningen efter infusion i sammanlagt 6 år per patient. Alla patienter slutförde en inledande "lead-in"-studie på minst 6 månader för att fastställa blödnings- och infusionsdata vid baslinjen, där patienter fick profylax som sedvanlig vård. Dessa data fungerar som kontroll för jämförelse med effektdata för fidanakogen-elaparvovek efter infusion.

I studien uteslöts patienter med aktiv hepatit B- eller C-infektion, ALAT/ASAT/ALP $> 2 \times$ ULN, bilirubin $> 1,5 \times$ ULN, instabil lever- eller gallvägssjukdom och signifikant leverfibros. Trettiofyra av

45 (73,3 %) patienter var vita, 7 (15,6 %) var asiater, 1 (2,2 %) var svart eller afroamerikan och 4 (8,9 %) rapporterades inte.

Det primära effektmåttet var årlig blödningsfrekvens (ABR) för totala blödningar (behandlade och obehandlade) från vecka 12 till månad 15 jämfört med sedvanlig vård med profylax med faktor IX-ersättningsbehandling, med jämförelse av före och efter infusion av fidanakogen-elaparvovek.

Det sekundära effektmåttet inkluderade ABR för behandlade blödningar, årlig infusionsfrekvens (AIR) för exogen faktor IX och årlig FIX-förbrukning, allt från vecka 12 till månad 15. Vektorhärledd, faktor IX-aktivitetsnivå presenteras upp till 36 månader.

ABR och årlig användning av exogen faktor IX

ABR_{total} som samlades in under lead-in-perioden före vektorinfusion samtidigt som rutinmässig vård med profylaxbehandling gavs var 4,50 (95 % KI: 1,84; 7,16) och ABR_{total} från vecka 12 till månad 15 efter infusionen med fidanakogen-elaparvovek var 1,44 (95 % KI: 0,57; 2,31). Fidanakogen-elaparvovek resulterade i en statistiskt signifikant minskning av ABR_{total} (behandlingsskillnad och 95 % KI: -3,06 [-5,34; -0,78], tvåsidigt p = 0,0084) jämfört med faktor IX-profylax.

Sex av 45 (13,3 %) patienter återupptog faktor IX-profylax efter infusionen av fidanakogen-elaparvovek (primär orsak: 5 på grund av låg FIX:C och 1 på grund av blödningsfrekvens), där tiden till återupptagandet varierade från 5,1 månader till 20,5 månader.

Effektresultaten för fidanakogen-elaparvovek med avseende på ABR_{total}, ABR_{behandlade}, ABR_{total} för specifika typer (spontan, led, målled), AIR och årlig FIX-förbrukning anges i tabell 7.

Tabell 7. Studie C0371002: årlig blödningsfrekvens, årliga faktorinfusioner och årlig faktor IX-förbrukning

	Faktor IX-profylax (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
ABR_{total}*		
Modellbaserad uppskattning (95 % KI)	4,50 (1,84; 7,16)	1,44 (0,57; 2,31)
Behandlingsskillnad (95 % KI)		-3,06 (-5,34; -0,78)
p-värde för behandlingsskillnad		0,0084
Procentminskning (95 % KI)		68,0 % (44,3 %; 81,7 %)
n (%) patienter utan några blödningar	13 (28,9)	28 (62,2)
ABR_{behandlade}		
Modellbaserad uppskattning (95 % KI)	3,34 (1,70; 4,98)	0,73 (0,23; 1,23)
Behandlingsskillnad (95 % KI)		-2,61 (-4,27; -0,96)
p-värde för behandlingsskillnad		0,0020
Procentminskning (95 % KI)		78,2 % (51,6 %; 90,1 %)
n (%) patienter utan några blödningar	16 (35,6)	33 (73,3)
ABR_{total} för spontan blödning		
Modellbaserad uppskattning (95 % KI)	3,23 (0,91; 5,56)	0,68 (0,19; 1,18)
p-värde för behandlingsskillnad		0,0191
Procentminskning (95 % KI)		78,9 % (56,0 %; 89,9 %)
n (%) patienter utan några blödningar	18 (40,0)	35 (77,8)

	Faktor IX-profylax (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
ABR_{total} för ledblödning		
Modellbaserad uppskattning (95 % KI)	3,73 (1,32; 6,14)	0,85 (0,33; 1,38)
p-värde för behandlingsskillnad		0,0100
Procentminskning (95 % KI)		77,2 % (57,4 %; 87,8 %)
n (%) patienter utan några blödningar	20 (44,4)	31 (68,9)
ABR_{total} för målledsblödning		
Modellbaserad uppskattning (95 % KI)	2,54 (0,28; 4,80)	0,39 (0,02; 0,75)
p-värde för behandlingsskillnad		0,0372
Procentminskning (95 % KI)		84,8 % (68,8 %; 92,6 %)
n (%) patienter utan några blödningar	37 (82,2)	39 (86,7)
AIR		
Medelvärde (SD)	58,83 (29,056)	4,54 (10,026)
Median (Q1, Q3)	52,58 (46,81; 71,22)	0,00 (0,00; 3,77)
Procentminskning		92,3 %
n (%) patienter utan några infusioner	0	29 (64,4)
Årlig faktor IX-förbrukning (IE/kg)		
Medelvärde (SD)	3 168,56 (1 635,545)	239,39 (539,617)
Median (Q1, Q3)	2 350,07 (2 010,78; 4 353,49)	0,00 (0,00; 177,09)
Procentminskning		92,4 %

* Blödningshändelser som inträffade efter återupptagande av profylaxen inkluderades i analysen från vecka 12 till månad 15.

Analysperioden var från vecka 12 till månad 15 efter infusion med BEQVEZ. Ingen deltagare avbröt studien före månad 15.

Modellbaserade ABR-uppskattningar och tvåsidigt p-värde för behandlingsskillnad från en generaliserad linjär modell (GLM) med upprepade mätningar, med negativ binomialfördelning och identitetslänkfunktion.

Procentminskning för ABR från GLM med upprepade mätningar med negativ binomialfördelning och loglänkfunktion.

ABR_{total} = årlig blödningsfrekvens för alla blödningar (behandlade och obehandlade med faktor IX, exklusive blödningar i samband med ingrepp).

ABR_{behandlade} = årlig blödningsfrekvens för behandlade blödningar (behandlade med faktor IX, exklusive blödningar i samband med ingrepp).

KI = konfidensintervall.

AIR = årlig infusionsfrekvens (oavsett anledning, inklusive perioperativa infusioner).

Faktor IX-aktivitet

Från vecka 12 och framåt höll sig faktor IX-nivåerna stabila. Faktor IX-aktivitetsnivån över tid per analys anges i tabell 8.

Tabell 8. Studie C0371002: faktor IX-aktivitet över tid per analys

				Förändring från baslinjen ^s		
Besök	n	Medelvärde (SD)	Median (lägsta, högsta)	LS-medelvärde (SE) [^]	95 % KI [^]	Ensidigt p-värde [^]
Enstegsanalys (SynthASil-reagens)[*]						
Vecka 12	44	27,79 (15,226)	26,45 (3,2; 68,6)	26,63 (2,671)	(21,39; 31,87)	< 0,0001
Månad 6	39	27,64 (21,373)	23,20 (0,9; 99,7)	26,25 (2,679)	(21,00; 31,51)	< 0,0001
Månad 15	39	26,17 (25,100)	22,50 (0,9; 119,0)	24,70 (2,678)	(19,44; 29,95)	< 0,0001
Månad 24	39	26,47 (25,092)	22,90 (0,9; 123,4)	24,66 (2,688)	(19,38; 29,93)	< 0,0001
Månad 36	13	23,83 (19,165)	21,80 (0,9; 74,8)	25,47 (3,021)	(19,54; 31,40)	< 0,0001
Enstegsanalys (Actin-FSL-reagens)						
Vecka 12	44	13,58 (8,047)	13,58 (1,7; 35,1)	12,53 (1,806)	(8,99; 16,08)	< 0,0001
Månad 6	41	13,08 (11,170)	10,10 (0,6; 55,0)	11,93 (1,808)	(8,38; 15,47)	< 0,0001
Månad 15	39	13,96 (15,403)	10,20 (0,9; 69,8)	12,57 (1,810)	(9,02; 16,12)	< 0,0001
Månad 24	38	15,70 (16,392)	12,85 (0,9; 87,3)	13,81 (1,818)	(10,24; 17,37)	< 0,0001
Månad 36	13	14,57 (12,473)	12,50 (0,9; 47,6)	16,88 (2,049)	(12,86; 20,90)	< 0,0001
Kromogen analys						
Vecka 12	44	13,91 (9,302)	12,05 (1,4; 36,3)	12,78 (1,561)	(9,71; 15,84)	< 0,0001
Månad 6	40	14,81 (12,988)	10,30 (0,9; 57,7)	13,04 (1,569)	(9,96; 16,12)	< 0,0001
Månad 15	38	15,19 (16,647)	10,00 (0,9; 74,2)	13,60 (1,571)	(10,52; 16,69)	< 0,0001
Månad 24	39	14,61 (16,648)	9,60 (0,9; 80,3)	13,07 (1,582)	(9,96; 16,17)	< 0,0001
Månad 36	13	11,62 (10,549)	10,10 (0,9; 40,8)	10,45 (1,958)	(6,61; 14,29)	< 0,0001

Prover som togs inom 7 dagar (14 dagar om en produkt med förlängd halveringstid användes) från exogen FIX-ersättningsbehandling var inte lämpliga.

Om en deltagare återkallade sitt samtycke, hoppade av studien i förtid eller återupptog FIX-profylax tillskrevs bedömningarna på besöken efter återkallande/avhopp/återupptagande som 1,9 % baserat på sjukdomens allvarlighetsgrad vid baslinjen (0,9 % för svår och 1,9 % för medelsvår).

^{*}Kiselbaserad enstegsanalys.

^sBaslinjevärdet för FIX:C tillskrevs baserat på sjukdomens rapporterade allvarlighetsgrad vid baslinjen. Om deltagaren var i den svåra kategorin (FIX:C < 1 %) tillskrevs baslinjevärdet för FIX:C som 0,9 %. Om deltagaren var i den medelsvåra kategorin (FIX:C 1 till ≤ 2 %) tillskrevs baslinjevärdet för FIX:C som 1,9 %.

[^]Minsta-kvadratmedelvärde (Least square, LS), standardfel (SE), 95 % KI, och ensidigt p-värde kom från en linjär blandad effektmödel för upprepade mätningar (MMRM) med deltagare som slumpmässig effekt och studiebesök som fast effekt. Studiebesök med n ≥ 10 inkluderades i modellen.

Andelarna deltagare i studie C0371002 som uppnådde gränsvärdena för specifik faktor IX-aktivitetsnivå över tid per analys presenteras i tabell 9.

Månad 15 låg 85 % (33 av 39 patienter) i eller över lindrigt intervall (FIX-aktivitet > 5 %) baserat på enstegsanalysen SynthASil, och 67 % respektive 71 % baserat på enstegsanalysen Actin FSL

respektive kromogen analys. Månad 24 låg 82 % (32 av 39 patienter) i eller över lindrigt intervall (FIX-aktivitet > 5 %) baserat på enstegsanalysen SynthASil, och 71 % respektive 69 % baserat på enstegsanalysen Actin FSL respektive kromogen analys.

Tabell 9. Faktor IX-aktivitetskategori uppnådd av deltagarna i studie C0371002 över tid

Besök	FIX:C-kategori	BEQVEZ (N=45)		
		Enstegsanalys (SynthASil- reagens)* n (%)	Enstegsanalys (Actin FSL- reagens) n (%)	Kromogen analys n (%)
Vecka 12	Totalt	44	44	44
	0 – < 5 %	1 (2,3)	8 (18,2)	9 (20,5)
	5 – < 15 %	8 (18,2)	19 (43,2)	19 (43,2)
	15 – < 40 %	25 (56,8)	17 (38,6)	16 (36,4)
	40 – < 150 %	10 (22,7)	0	0
	≥ 150 %	0	0	0
Månad 6	Totalt	39	41	40
	0 – < 5 %	4 (10,3)	9 (22,0)	8 (20,0)
	5 – < 15 %	4 (10,3)	22 (53,7)	19 (47,5)
	15 – < 40 %	25 (64,1)	8 (19,5)	10 (25,0)
	40 – < 150 %	6 (15,4)	2 (4,9)	3 (7,5)
	≥ 150 %	0	0	0
Månad 15	Totalt	39	39	38
	0 – < 5 %	6 (15,4)	13 (33,3)	11 (28,9)
	5 – < 15 %	9 (23,1)	12 (30,8)	14 (36,8)
	15 – < 40 %	15 (38,5)	12 (30,8)	10 (26,3)
	40 – < 150 %	9 (23,1)	2 (5,1)	3 (7,9)
	≥ 150 %	0	0	0
Månad 24	Totalt	39	38	39
	0 – < 5 %	7 (17,9)	11 (28,9)	12 (30,8)
	5 – < 15 %	7 (17,9)	12 (31,6)	14 (35,9)
	15 – < 40 %	18 (46,2)	13 (34,2)	10 (25,6)
	40 – < 150 %	7 (17,9)	2 (5,3)	3 (7,7)
	≥ 150 %	0	0	0
Månad 36	Totalt	13	13	13
	0 – < 5 %	2 (15,4)	2 (15,4)	4 (30,8)
	5 – < 15 %	3 (23,1)	6 (46,2)	6 (46,2)
	15 – < 40 %	7 (53,8)	4 (30,8)	2 (15,4)
	40 – < 150 %	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)
	≥ 150 %	0	0	0

Prover tagna inom 7 dagar (14 dagar om en produkt med förlängd halveringstid används) med FIX-ersättningsbehandling med exogen FIX kunde inte väljas.

Om en deltagare återkallade sitt samtycke, avbröt studien i förtid eller återupptog FIX-profylax gjordes bedömningsberäkningarna vid besöken efter återkallande/avbrytande/återupptagande utifrån sjukdomens svårighetsgrad vid baslinjen (0,9 % om svår och 1,9 % om måttlig).

*Kiselbaserad enstegsanalys.

Långtidseffekt

I studie C0371002 höll sig effekten stabil under år 2 till år 4 efter infusionen av fidanakogen-elaparvovek (tabell 10).

Tabell 10. Sammanfattning av ABR_{total}, AIR och årlig faktor IX-förbrukning över tid*

	År 2 (månad 15 till månad 24) (N = 44)	År 3 (månad 24 till månad 36) (N = 40)	År 4 (månad 36 till månad 48) (N = 15)	Övergripande uppföljning [#] (N = 45)
ABR_{total}				
Antal (%) patienter utan några blödningar	33 (84,6)	27 (79,4)	13 (86,7)	27 (60,0)
Medelvärde (SD)	0,39 (1,110)	0,61 (1,624)	0,29 (0,776)	1,09 (2,208)
Median (lägsta, högsta)	0,00 (0,0; 5,6)	0,00 (0,0; 8,2)	0,00 (0,0; 2,6)	0,00 (0,0; 9,9)
AIR				
Antal (%) patienter utan några infusioner	33 (75,0)	29 (72,5)	12 (80,0)	25 (55,6)
Medelvärde (SD)	6,52 (18,697)	4,90 (14,871)	1,40 (4,691)	4,84 (11,085)
Median (lägsta, högsta)	0,00 (0,0; 92,4)	0,00 (0,0; 81,2)	0,00 (0,0; 18,3)	0,00 (0,0; 53,3)
Årlig FIX-förbrukning (IE/kg)				
Medelvärde (SD)	301,34 (852,206)	219,01 (570,946)	56,28 (186,122)	230,51 (498,669)
Median (lägsta, högsta)	0,00 (0,0; 4 402,7)	0,00 (0,0; 2 752,5)	0,00 (0,0; 724,7)	0,00 (0,0; 2 304,8)
Antal deltagare som återupptog FIX-profylax (n)	1	0	0	6 ^s

*Patienter hade uppföljning av varierande längd efter infusionen av fidanakogen-elaparvovek, och blödnings- och infusionsfrekvenser omräknades till årsbasis för varje tidsperiod.

[#]Från vecka 12 till 30 augusti 2023.

^sFem (5) deltagare återupptog FIX-profylax mellan månad 5 och månad 15.

Om FIX-profylaxbehandlingen återupptogs för en patient uteslöts tidsperioden efter återupptagandet av profylaxbehandlingen från beräkningen av ABR-effektmåttet, men inkluderades i AIR-beräkningen.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för BEQVEZ för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av medfödd faktor IX-brist (hemofili B). Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

Villkorat godkännande

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vektor-DNA-nivåer för fidanakogen-elaparvovek mättes och kvantifierades i blod och olika utsöndringsmatriser med en analys som använde kvantitativ polymeraskedjereaktion (qPCR). Denna analys är sensitiv och specifik för vektor-DNA med fidanakogen-elaparvovek men kunde också detektera DNA-fragment.

Klinisk farmakokinetik och utsöndring

Vektorutsöndring efter infusion med fidanakogen-elaparvovek utvärderades hos 60 patienter vid flera tidpunkter i kliniska studier (C0371005/C0371003 och C0371002). Vektor-DNA utsöndrades i perifer mononukleära blodceller (PBMK), saliv, urin, sperma och serum/plasma. Generellt förekom toppnivåerna av vektor-DNA inom de första två veckorna efter infusionen. De högsta toppkoncentrationerna av vektor-DNA hittades i serum/plasma jämfört med de andra flytande matriserna (saliv, urin, sperma). I plasma (mättes endast i C0371002) observerades en genomsnittlig toppkoncentration av vektor-DNA på $2,008 \times 10^9$ vg/ml. Den genomsnittliga toppkoncentrationen av vektor-DNA i en utsöndringsmatris var $6,261 \times 10^6$ vg/ml.

Fullständig clearance av vektor-DNA definierades som 3 på varandra följande negativa resultat (dvs. under kvantifieringsgränsen, BQL). Vektor-DNA rensades helt från serum, plasma, saliv och sperma inom i genomsnitt 1–4 månader efter infusionen och PBMK var långsammaste vätska till full clearance inom i genomsnitt 12 månader. I urin var toppkoncentrationen av vektor-DNA mycket låg i förhållande till plasma och minskade till fullständig clearance inom i genomsnitt 4 veckor efter infusionen. I studierna var den längsta observerade tiden för fullständig clearance av vektor-DNA i saliv, urin och sperma 105 dagar, 87 dagar respektive 154 dagar.

För att ytterligare karakterisera det utsöndrade materialet testades saliv-, sperma- och urinprover från en undergrupp med 17 patienter i studie C0371002 med nukleasbehandling (MNase) före DNA-extraktion. Nukleasbehandling bryter ned fritt flytande vektor-DNA så att det inte kan kvantifieras, vilket säkerställer att materialet som kvantifieras efter nedbrytningen endast är inkapslat viralt DNA. Efter nukleasbehandling och efterföljande DNA-extraktion mättes mängden fidanakogen-elaparvovek med qPCR. I saliv var medelkoncentrationerna likartade upp till vecka 2 för subgrupperna med och utan MNase-behandling, medan alla deltagarna hade BQL-koncentrationer vecka 9. I sperma var medelkoncentrationerna ungefär 33 % lägre i MNase-behandlingssubgruppen till och med vecka 3 och BQL för alla deltagare vecka 11. I urin var medelkoncentrationerna ungefär 30 % lägre i MNase-behandlingssubgruppen fram till 72 timmar efter infusion och BQL för alla deltagare vecka 2.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmäntoxicitet

Inga negativa fynd observerades i en 90-dagars intravenös allmäntoxicitetsstudie med singeldos i cynomolgusapor med doser upp till 5×10^{12} vg/kg (10 gånger den rekommenderade humana dosen). I en biodistributionsstudie på apa samlades 22 vävnader in 30 och 92 dagar efter behandling. De högsta nivåerna av vektor-DNA hittades i lever med nivåer som var cirka 20-faldigt högre än i mjälte, organet med näst högsta nivåer av genomiskt DNA. Biodistribution till testiklar var mycket liten.

Gentoxicitet

I en 2-årig vektorintegrationsstudie på cynomolgusapor som fick 5×10^{12} vg/kg (10 gånger den rekommenderade humana dosen) fanns ingen indikation på att integration av vektor-DNA i värdcells-DNA resulterade i förändrad leverfunktion eller hepatocellulär hyperplasi och hepatocellulärt karcinom upp till 2 år. Integrationsprofilen ansågs vara godartad eftersom integrationerna generellt var slumpmässiga med en låg frekvens som var under publicerade uppskattningar av spontana mutationsfrekvenser för levern och på grund av frånvaro av signifikant klonal expansion. Icke-kliniska säkerhetsdata som överstiger 2 år har inte fastställts.

Karcinogenicitet

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts. Resultaten från analysen av integrationsställe som genomfördes på cynomolgusapor och hundar med hemofili B indikerade en godartad profil och det fanns inga belägg för klonal expansion. Det fanns inga belägg för hepatocellulär hyperplasi i apor i obduktionen på dag 92 eller efter 2 år, och inte heller i möss i 1-årsstudien.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Inga särskilda reproduktions- och utvecklingstoxicitetsstudier, inklusive embryofetala bedömningar och fertilitetsbedömningar, har utförts med fidanakogen-elaparvovek, eftersom män utgör majoriteten av patientpopulationen som ska behandlas med fidanakogen-elaparvovek. Potentialen för överföring genom könsceller har utvärderats på hankaniner och vektor kunde inte längre detekteras i sperma 5 månader efter administrering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfatmonohydrat (E339)

Dinatriumvätefosfatheptahydrat (E339)

Natriumklorid

Poloxamer 188

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade frysta injektionsflaskor

3 år

Oöppnade upptinade injektionsflaskor

Frysta injektionsflaskor i innerkartongen tar upp till 1 timme att tina i rumstemperatur (upp till 30 °C). Den totala tiden i rumstemperatur från den tidpunkt då injektionsflaskorna tas ut ur fryst förvaring fram till tidpunkten då dosberedningen påbörjas ska vara högst 3 timmar.

Efter upptining får läkemedlet inte frysas igen och kan förvaras i kylskåp vid 2 °C till 8 °C i innerkartongen i 24 timmar.

Utspädd infusionsvätska, lösning

Efter spädning i injektionsvätska, lösning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) med 0,25 % humant serumalbumin (HSA) har kemisk och fysisk stabilitet vid användning påvisats i 24 timmar vid 2 °C till 30 °C. Administreringen av fidanakogen-elaparvovek-dosen till patienten ska slutföras inom 24 timmar efter dosberedning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid -90 °C till -60 °C och transporteras vid -100 °C till -60 °C. Originalförpackningar som tas ut ur fryst förvaring (-90 °C till -60 °C) kan förvaras vid rumstemperatur (upp till 30 °C) i upp till 5 minuter för förflyttning mellan miljöer med ultralåg temperatur.

Förvaras upprätt i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter upptining och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning, administrering eller implantation

BEQVEZ tillhandahålls i en 2 ml injektionsflaska av cyklisk olefinsampolymer med en elastomerpropp och snäpplock av plast. Varje injektionsflaska innehåller tillräcklig volym för att garantera 1 ml extraherbar volym.

Det totala antalet injektionsflaskor i varje färdig förpackning motsvarar dosbehovet för den enskilda patienten, beroende på kroppsvikt och faktisk koncentration, och tillhandahålls på förpackningen och i informationsbladet om tillverkningsatsen. Slutförpackningen innehåller injektionsflaskor i innerförpackningen som placeras i ytterförpackningen (patientspecifik förpackning).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

BEQVEZ måste transporteras inom området i förslutna, okrossbara och läckagesäkra behållare.

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer.

BEQVEZ ska hanteras aseptiskt under sterila förhållanden.

Personlig skyddsutrustning (inklusive skyddshandskar, skyddsglasögon, laboratorierock och skyddsärmars) ska bäras under hantering och administrering av BEQVEZ.

Upptining

- Förvaras i originalförpackningen för att undvika exponering för direkt solljus och ultraviolett ljus.
- Förvara BEQVEZ upprätt i originalförpackningen.
- Ta ut innerkartongen ur ytterkartongen.
- Tina BEQVEZ-injektionsflaskorna i upprätt position i innerkartongen i 1 timme vid rumstemperatur (15 °C till 30 °C).
- Injektionsflaskorna får snurras försiktigt men inte skakas eller vändas upp och ned.
- Den totala tiden i rumstemperatur från den tidpunkt då injektionsflaskorna tas ut ur fryst förvaring fram till tidpunkten då dosberedningen påbörjas ska vara högst 3 timmar.
- Inspektera injektionsflaskorna visuellt beträffande partiklar och missfärgning före användning. Var noga med att inga synliga iskristaller finns i lösningen. Använd inte injektionsflaskor som innehåller synliga partiklar. Den tinade lösningen i injektionsflaskan ska vara en klar till något opalskimrande, färglös till något brunaktig lösning.
- Injektionsflaskorna får inte frysas ned igen.

Beredning före administrering

Det här läkemedlet bereds för intravenös infusion genom spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning med 0,25 % humant serumalbumin (HSA).

Beredning av spädningslösning (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning med 0,25 % HSA)

- HSA som används för beredning av detta läkemedel måste vara kommersiellt tillgängligt. Antingen 20 % vikt/volym eller 25 % vikt/volym HSA rekommenderas.
- Beräkna volymen HSA som krävs för att uppnå en slutlig koncentration på 0,25 % vikt/volym HSA i en 200 ml slutlig infusionsvolym.
- Beräkna volymen läkemedel som krävs för den patientspecifika behandlingen.
 - Se det medföljande informationsbladet om tillverkningssatsen för information om koncentrationen av vektorgenom per injektionsflaska och för beräkningsstegen för läkemedlet.
 - Obs! Vektorgenomkoncentrationen som anges i informationsbladet om tillverkningssatsen är den faktiska koncentrationen för varje injektionsflaska, som ska användas för beräkningar för dosberedning.
- Beräkna volymen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning som krävs för att uppnå en slutlig infusionsvolym på 200 ml när den kombineras med läkemedlet och HSA.
- Kombinera den beräknade volymen HSA med den beräknade volymen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning i en lämplig behållare för intravenös infusion.
- Blanda spädningslösningen försiktigt. Skaka inte. Inkubera spädningslösningen i infusionsbehållaren vid rumstemperatur (15 °C till 30 °C) i minst 10 minuter innan BEQVEZ tillsätts.

Beredning av infusionsvätska, lösning

- Inspektera visuellt den tinade produkten beträffande partiklar före administrering. Använd inte injektionsflaskor som innehåller synliga partiklar.
- Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.
- Extrahera den beräknade volymen BEQVEZ från injektionsflaskorna med aseptisk teknik och sterila komponenter.
- Kombinera den extraherade volymen BEQVEZ med spädningslösningen (0,9 % natriumklorid med 0,25 % HSA) för en total infusionsvolym på 200 ml.
- Blanda infusionslösningen försiktigt. Skaka inte.
- Infusionslösningen ska uppnå omgivningstemperaturen före administrering till patienten.

Administrering av infusionsvätska, lösning

- För intravenös användning.
- Får inte infunderas som en snabb intravenös injektion eller som bolusinjektion.
- Ett intravenöst in line-filter på 2 µm kan användas för administrering.
- Infusionslösningen ska administreras till patienten under cirka 60 minuter.

- Om en infusionsrelaterad reaktion inträffar under administreringen ska infusionshastigheten minskas eller infusionen stoppas helt (se avsnitt 4.4).

Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

Oavsiktlig exponering för BEQVEZ måste undvikas. Om huden exponeras måste det drabbade området tvättas grundligt med tvål och vatten i enlighet med lokala rutiner. Om ögonen exponeras måste det drabbade området spolats grundligt med vatten i minst 15 minuter.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

Oanvänt läkemedel och engångsmaterial som kan ha varit i kontakt med BEQVEZ (t.ex. injektionsflaskor, allt material som används för injektion, inklusive nålar och eventuell oanvänd produkt) måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för läkemedelsavfall.

Allt spill av BEQVEZ måste torkas bort med absorberande gasväv och spillområdet måste desinficeras med en blekmedelslösning följt av spritservetter. Allt rengöringsmaterial måste förpackas i dubbla påsar och kasseras enligt lokala riktlinjer för hantering av läkemedelsavfall.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bryssel
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1838/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 juli 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Wyeth Holdings LLC
4300 Oak Park Road
Sanford NC 27330-9550
USA

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Wyeth Farma S.A.
Autovia del Norte A-1 Km. 23. Desvio Algete Km. 1
28700 San Sebastian de los Reyes
Madrid
Spanien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska Innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lanseringen av BEQVEZ i varje medlemsstat ska innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om innehållet och formatet på utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedier, distributionssätt och andra aspekter av programmet med nationell behörig myndighet.

Utbildningsprogrammet syftar till att ge information om säker användning av BEQVEZ och viktiga risker kopplade till BEQVEZ.

Innehavaren av godkännande för försäljning ska säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal och patienter/vårdare som förväntas ordinera, använda eller övervaka administreringen av BEQVEZ, i varje medlemsstat där BEQVEZ marknadsförs, har tillgång till/får följande utbildningspaket. Dessa dokument kommer att översättas till lokalt språk för att säkerställa att läkare och patienter förstår de föreslagna begränsningsåtgärderna:

- Utbildningsmaterial för läkare
- Patientinformationspaket

Utbildningsmaterialet för läkare består av:

- Produktresumén
- Guiden för hälso- och sjukvårdspersonal
- Patientguiden
- Patientkortet

Guiden för hälso- och sjukvårdspersonal:

- Patienter ska väljas ut för behandling med BEQVEZ baserat på avsaknaden av befintliga antikroppar mot AAVRh74var med hjälp av en validerad undersökning och status för leverhälsa baserat på laboratorie- och avbildningsdata.
- Information om de viktiga identifierade riskerna med levertoxicitet och de viktiga potentiella riskerna för att utveckla faktor IX-inhibitorer, tromboemboliska händelser, risk för malignitet i samband med vektorintegration i DNA i kroppsceller, överföring till tredje part (horisontell överföring) och överföring genom könsceller och avsaknad av information om långsiktig säkerhet samt information om hur dessa risker kan minimeras.
- Innan ett behandlingsbeslut fattas ska läkaren diskutera risker, fördelar och osäkerheter avseende BEQVEZ med patienten när BEQVEZ presenteras som ett behandlingsalternativ, inklusive följande:
 - Att inga prediktiva faktorer för uteblivet svar på eller endast svagt svar på läkemedlet har identifierats. Patienter som inte svarar på läkemedlet utsätts ändå för långvariga risker.
 - Att de långsiktiga behandlingseffekterna inte kan förutsägas.
 - Att det inte finns några planer på att administrera läkemedlet på nytt till patienter som inte svarar eller vars svar på läkemedlet har upphört.

- Att påminna patienterna om vikten av att registrera sig för uppföljning av långsiktiga effekter.
- Att användning av BEQVEZ i vissa fall kräver samtidig administrering av kortikosteroider för att behandla leverskada som detta läkemedel kan orsaka. Detta kräver adekvat övervakning av patienter och noggrant beaktande av andra samtida läkemedel, naturmedel och/eller alkohol för att minimera risken för levertoxicitet och en potentiellt minskad behandlingseffekt av BEQVEZ.
- Att patienten rutinmässigt ska testas avseende utveckling av faktor IX-inhibitorer efter behandling med BEQVEZ.
- Att patienten får en patientguide och ett patientkort av läkaren.

Patientinformationspaketet består av

- Bipacksedeln
- Patientguiden
- Patientkortet

Patientguiden:

- Det är viktigt att fullt ut förstå fördelarna och riskerna med behandling med BEQVEZ, vad som är känt och ännu inte är känt om de långsiktiga effekterna som är förknippade med säkerhet och effekt.
- Innan ett beslut fattas om att inleda behandlingen ska läkaren därför diskutera följande med patienten:
 - Att BEQVEZ i vissa fall kräver samtidig behandling med kortikosteroider för att behandla leverskada som detta läkemedel kan orsaka, och att läkaren kommer att säkerställa att patienter är tillgängliga för regelbunden blodprovstagning för kontrollera svaret på BEQVEZ och utvärdera leverhälsan. Patienter ska informera läkaren om aktuell användning av kortikosteroider eller andra immunsuppressiva läkemedel. Om patienten inte kan ta kortikosteroider kan läkaren rekommendera andra läkemedel som kan behandla leverproblem.
 - Att kanske inte alla patienter har nytta av behandlingen med BEQVEZ och att anledningen till detta inte har fastställts. Patienter som inte svarar på behandlingen utsätts fortfarande för de långsiktiga riskerna med BEQVEZ.
 - Information om hur de viktiga potentiella riskerna för att utveckla faktor IX-inhibitorer, tromboemboliska händelser, risk för malignitet i samband med vektorintegration i DNA i kroppsceller, överföring till tredje part (horisontell överföring) och överföring genom könsceller kan upptäckas och minimeras genom regelbunden övervakning enligt rekommendationer från läkare.
 - Patienten ska omedelbart söka läkarvård om symtom uppstår som tyder på en tromboembolisk händelse.
 - Manliga patienter eller deras kvinnliga partner ska använda preventivmedel i barriärform i sex månader efter administrering av BEQVEZ.
 - Att BEQVEZ har en virusvektorkomponent och att den kan vara förknippad med en ökad risk för maligna tumörer. Regelbunden leverövervakning i minst 5 år

efter behandling med BEQVEZ krävs för patienter med befintliga riskfaktorer för hepatocellulärt karcinom.

- Patienter får inte donera blod, sperma eller organ, vävnad och celler för transplantation.
- Att patienten alltid ska ha med sig patientkortet och visa det för en läkare eller sjuksköterska varje gång patienten är på läkarbesök.
- Vikten av att delta i patientregistret för den långsiktiga övervakningen på 15 år.

Patientkortet:

- Detta kort är avsett att informera hälso- och sjukvårdspersonal om att patienten har fått BEQVEZ för hemofili B.
- Patienten ska visa patientkortet för en läkare eller sjuksköterska varje gång patienten är på läkarbesök.
- Patienten ska söka läkarvård om symtom uppstår som tyder på en tromboembolisk händelse.
- Patienten ska genomgå regelbunden blodprovstagnning och undersökningar enligt läkarens anvisningar.
- Kortet ska varna hälso- och sjukvårdspersonal om att patienten kan genomgå behandling med kortikosteroider för att minimera risken för levertoxicitet på grund av BEQVEZ.
- Patienten får inte donera blod, sperma, organ, vävnad och celler för transplantation.
- Manliga patienter ska säkerställa att de använder preventivmedel i barriärform i 6 månader efter att de fått BEQVEZ.
- **Skyldigheter att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
Effektstudie efter marknadsgodkännande (PAES): För att ytterligare karakterisera den långsiktiga effekten och säkerheten av BEQVEZ hos vuxna med svår och medelsvår hemofili B (medfödd faktor IX-brist) utan faktor IX-inhibitorer i anamnesen och utan detekterbara antikroppar mot AAV serotyp Rh74variant ska innehavaren av godkännandet för försäljning utföra och skicka in de slutliga resultaten för den registerbaserade studien C0371007, i enlighet med det överenskomna protokollet.	31 december 2045
Effektstudie efter marknadsgodkännande (PAES): För att ytterligare karakterisera effekt och säkerhet på lång sikt av BEQVEZ hos vuxna med svår och medelsvår hemofili B, ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in de slutliga resultaten av studie C0371017, vilket inkluderar patienter som har behandlats med BEQVEZ i alla kliniska prövningar sponsrade av innehavaren av godkännandet för försäljning.	31 mars 2040

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallödatum
För att bekräfta effekten och säkerheten av BEQVEZ hos vuxna med svår och medelsvår hemofili B (medfödd faktor IX-brist) utan faktor IX-inhibitorer i anamnesen och utan detekterbara antikroppar mot AAV serotyp Rh74variant ska innehavaren av godkännandet för försäljning skicka in interimresultaten (6 års data) för den pivotala studien C0371002 med 45 forskningspersoner som fick en dos som beräknades med faktisk tillverkningssatskoncentration och minst 34 månaders data från patienter som fick en dos baserat på nominell doskoncentration.	31 december 2028
För att bekräfta effekten och säkerheten av BEQVEZ hos vuxna med svår och medelsvår hemofili B (medfödd faktor IX-brist) utan faktor IX-inhibitorer i anamnesen och utan detekterbara antikroppar mot AAV serotyp Rh74variant ska innehavaren av godkännandet för försäljning skicka in de slutliga resultaten (5 års data) för den långsiktiga uppföljningsstudien C0371003 med 14 forskningspersoner som fick 5×10^{11} vektorgenom per kg (vg/kg) kroppsvikt.	31 januari 2025

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektorgenom/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
fidanakogen-elaparvovek.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 0,79–1,21 × 10¹³ vektorgenom av fidanakogen-elaparvovek i 1 ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också natriumdivätefosfatmonohydrat (E339), dinatriumvätefosfatheptahydrat (E339), natriumklorid, poloxamer 188 och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Se faktisk koncentration och informationsbladet om tillverkningsatsen för beräkning av patientens dos.

Faktisk koncentration vg/ml

Antal injektionsflaskor injektionsflaskor. Varje injektionsflaska innehåller 1 ml levererbar volym.

Patientspecifik förpackning som innehåller tillräckligt antal injektionsflaskor för att dosera varje patient.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter spädning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid –90 °C till –60 °C och transporteras vid –100 °C till –60 °C.

Förvaras upprätt i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Får inte frysas ned på nytt efter upptining. Se bipacksedeln för ytterligare förvaringsanvisningar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer.
Kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för läkemedelsavfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bryssel
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1838/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektorgenom/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
fidanakogen-elaparvovek.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 0,79–1,21 × 10¹³ vektorgenom av fidanakogen-elaparvovek i 1 ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också natriumdivätefosfatmonohydrat (E339), dinatriumvätefosfatheptahydrat (E339), natriumklorid, poloxamer 188 och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Se faktisk koncentration och informationsbladet om tillverkningsatsen för beräkning av patientens dos.

Faktisk koncentration vg/ml

Antal injektionsflaskor injektionsflaskor. Varje injektionsflaska innehåller 1 ml levererbar volym.

Patientspecifik förpackning som innehåller tillräckligt antal injektionsflaskor för att dosera varje patient.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter spädning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid –90 °C till –60 °C och transporteras vid –100 °C till –60 °C.

Förvaras upprätt i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Får inte frysas ned på nytt efter upptining. Se bipacksedeln för ytterligare förvaringsanvisningar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer.
Kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för läkemedelsavfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bryssel
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1838/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT (KONCENTRAT)

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektorgenom/ml sterilt koncentrat
fidanakogen-elaparvovek
i.v. efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKA STÅ PÅ INFORMATIONSBLADET OM
TILLVERKNINGSSATSEN SOM MEDFÖLJER VARJE LEVERANS FÖR EN PATIENT**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

BEQVEZ $0,79-1,21 \times 10^{13}$ vektorgenom/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
fidanakogen-elaparvovek

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller $0,79-1,21 \times 10^{13}$ vektorgenom av fidanakogen-elaparvovek i 1 ml.

Den faktiska koncentrationen som anges nedan ska användas för att beräkna patientens dos.

**3. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET, OCH DOS AV
LÄKEMEDLET**

BERÄKNING AV PATIENTENS DOS

Varje injektionsflaska innehåller 1 ml levererbar volym.

Den rekommenderade dosen av BEQVEZ är en singeldos på 5×10^{11} vektorgenom per kg (vg/kg) kroppsvikt, administrerad som en intravenös infusion efter spädning

Patientvikt (kg): _____ längd (m): _____ BMI (kg/m²): _____

För att fastställa patientens dos ska följande beräkning göras:

1. Beräkning av patientens dosvikt

Doseringen av BEQVEZ baseras på patientens kroppsmasseindex (BMI) i kg/m².

Patientens dosviktsjustering enligt BMI

Patientens BMI	Justering av patientens dosvikt
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Dosvikt = faktisk kroppsvikt
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Fastställ med hjälp av följande beräkning: Dosvikt (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{längd (m)}]^2$

Obs!

- Uträkningen av längden i m ska INTE avrundas.
- Dosvikten ska avrundas till 1 decimal.

2. Beräkning av patientens dosvolym i milliliter (ml)

Patientens dosvikt i kg $\times$ dos per kilogram (5×10^{11} vg/kg) = dos i vg som ska administreras

_____ kg $\times 5 \times 10^{11}$ vg/kg = _____ vg

Dos i vg som ska administreras $\div$ faktisk koncentration (vg/ml) = patientens dosvolym i ml

_____ vg $\div$ _____ (vg/ml) = _____ ml

4. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

5. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Spara detta dokument och ha det tillgängligt under förberedelsen för administrering av BEQVEZ.

6. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

7. UTGÅNGSDATUM OCH ANNAN INFORMATION OM TILLVERKNINGSSATSERNA

INFORMATION PÅ LEVERERAD LOT

Följande lot har tillverkats och inkluderats i denna leverans:

Lotnummer

Antal injektionsflaskor

Faktisk koncentration (vektorgenom/ml)

Utgångsdatum

8. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer.

Kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för läkemedelsavfall.

9. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

10. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bryssel
Belgien

11. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1838/001

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektor genom/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
fidanakogen-elaparvovek

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Din läkare kommer att ge dig ett patientinformationskort. Läs det noggrant och följ instruktionerna i det.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad **BEQVEZ** är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges **BEQVEZ**
3. Hur **BEQVEZ** ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur **BEQVEZ** ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad BEQVEZ är och vad det används för

BEQVEZ är en generapiprodukt som innehåller den aktiva substansen fidanakogen-elaparvovek. En generapiprodukt verkar genom att en gen förs in i kroppen för att korrigera ett genetiskt fel.

BEQVEZ används för behandling av svår och medelsvår hemofili B (medfödd faktor IX-brist) hos vuxna som inte har och inte har haft inhibitorer mot faktor IX och som inte har antikroppar mot virusvektorvariant AAV serotyp Rh74.

Personer med hemofili B föds med en förändrad form av en gen som behövs för att tillverka faktor IX. Faktor IX är ett mycket viktigt protein som är nödvändigt för att blodet ska koagulera och stoppa eventuella blödningar. Personer med hemofili B har otillräckliga nivåer av faktor IX och har därför en benägenhet att drabbas av inre eller yttre blödningsepisoder.

Hur BEQVEZ fungerar

Den aktiva substansen i BEQVEZ, fidanakogen-elaparvovek, skapar en fungerande version av faktor IX-genen i kroppen för att korrigera den genetiska defekten som orsakar blödningssvår. Genen infogas i ett virus som har modifierats så att det inte kan spridas i kroppen, men det kan skapa en kopia av faktor IX-genen till levercellerna. Det gör det möjligt för levercellerna att producera faktor IX-protein och öka mängden fungerande faktor IX i blodet. Det hjälper blodet att koagulera bättre och förhindrar eller minskar blödningsepisoderna.

2. Vad du behöver veta innan du ges BEQVEZ

Du ska inte ges BEQVEZ

- om du är allergisk mot fidanakogen-elaparvovek eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

- om du har en aktiv infektion som antingen är en akut (kortvarig) infektion eller kronisk (långvarig) infektion som inte hålls under kontroll med läkemedel (se avsnitt 2, Varningar och försiktighet).
- om du har avancerad leverfibros (ärrbildning och förtjockning i levervävnaden) eller avancerad levercirros (ärrbildning på grund av långvarig leverskada) (se avsnitt 2, Varningar och försiktighet).

Om något av ovanstående gäller dig eller om du är osäker på om det gäller dig ska du tala med läkare innan du får BEQVEZ.

Varningar och försiktighet

Din läkare kommer att utföra flera tester innan du ges behandling med BEQVEZ.

Blodprover för att mäta antikroppar

Läkaren kommer att ta ett blodprov på förhand för att se om du har antikroppar (proteiner) som riktar in sig mot den typ av virus som används för att tillverka detta läkemedel. Dessa antikroppar kan göra att läkemedlet inte verkar som det ska.

Tester för att kontrollera leverhälsan

Faktor IX produceras i levercellerna efter behandling med BEQVEZ. Tala med läkare om du har eller har haft problem med levern.

Det här läkemedlet kan leda till en ökning av vissa enzymer (proteiner i kroppen) som levern vanligen producerar när den är skadad.

För att avgöra om detta läkemedel är lämpligt för dig kommer läkaren att ta prover för att kontrollera din leverhälsa innan du börjar med behandlingen. Detta innefattar:

- blodprover för att kontrollera nivån av leverenzymer och bilirubin (en nedbrytningsprodukt från de röda blodkropparna)
- tester för att kontrollera fibros (ärrbildning och förtjockning av vävnaden) i levern.

Tala med läkare om vad du kan göra för att förbättra och bibehålla leverhälsan. Det handlar bland annat om att vara medveten om hur andra läkemedel som du eventuellt tar kan påverka levern (se avsnitt 2, Andra läkemedel och BEQVEZ).

Efter behandling med BEQVEZ

Infusionsrelaterade biverkningar

Infusionsrelaterade biverkningar som t.ex. överkänslighetsreaktioner (allergiska reaktioner) kan inträffa under eller strax efter att du fått infusionen (droppet) med BEQVEZ. Läkaren kommer att övervaka dig under infusionen och i minst tre timmar efter att du har fått infusionen.

Symtom på infusionsrelaterade biverkningar kan vara lågt blodtryck, feber, hjärtklappning, illamående, kräkningar, frossa och huvudvärk. Berätta **omedelbart** för din läkare om du upplever dessa eller andra symtom under eller kort efter behandlingen (infusionen).

Beroende på vilka symtom du får kan infusionen saktas ned eller avbrytas. Om infusionen avbryts kan den startas om med en lägre hastighet när reaktionen har försvunnit. Läkaren kan också överväga om du ska få läkemedel som hjälper till att behandla reaktionen.

Regelbundna blodprover

Efter behandling med BEQVEZ fortsätter läkaren kontrollera din hälsa. Det är viktigt att du diskuterar

schemat för dessa blodprover med läkaren så att de kan genomföras på det sätt som krävs. Under det första året kommer läkaren att ta leverenzym- och faktor IX-prover. Proverna tas en eller två gånger i veckan under de första 12 veckorna, varje vecka från vecka 13 till 18 och därefter vid vecka 24, 32, 42 och 52. År 2 och 3 tas proverna en gång i kvartalet; år 4 till 6 två gånger per år och efter år 6 en gång om året.

Leverenzym

BEQVEZ kommer att trigga en respons i ditt immunförsvar (kroppens naturliga försvar). Detta kan leda till en ökad nivå i blodet av vissa leverenzym som kallas transaminaser. Läkaren övervakar dina leverenzym regelbundet för att säkerställa att läkemedlet fungerar som det ska:

- Om du får en ökning av leverenzym kan du behöva ta blodprover oftare för att kontrollera halterna av leverenzym tills de återgår till normala nivåer.
- Vid behov kan läkaren också utföra ytterligare tester för att utesluta andra orsaker till en ökning av leverenzym, eventuellt i samråd med en specialist på leversjukdomar.
- Ytterligare läkemedel: Du kan behöva ta ett annat läkemedel (kortikosteroider) under 2 månader eller längre efter påbörjad behandling för att behandla förhöjda transaminasnivåer och minskad faktor IX-aktivitet, vilket påvisas med hjälp av laboratorieanalyser. Läkaren kan eventuellt justera dosen av detta läkemedel beroende på blodprovresultat och din respons.

Faktor IX-nivåer

Din läkare kontrollerar dina faktor IX-nivåer regelbundet för att se om behandlingen med BEQVEZ fungerar. Om du har en ökning av leverenzym eller behöver ta ett ytterligare läkemedel (t.ex. kortikosteroider) kommer blodprover att tas oftare för att kontrollera dina faktor IX-nivåer, tills leverenzymerna har återgått till normala nivåer eller tills du slutar ta det andra läkemedlet.

Neutraliserande antikroppar mot faktor IX-proteiner (faktor IX-inhibitorer)

Efter att du har fått BEQVEZ finns en risk för att kroppen utvecklar neutraliserande antikroppar mot faktor IX, vilket kan förhindra faktor IX från att fungera som det ska. Om det inte går att kontrollera blödningsepisoderna kan läkaren komma att testa ditt blod för att se om det innehåller dessa antikroppar.

Risk för malignitet som potentiellt är förknippad med BEQVEZ

Behandlingen med BEQVEZ infogar nytt DNA i levercellerna. Även om det inte finns några belägg från de kliniska studierna med BEQVEZ, kan detta DNA i teorin infogas i levercellernas DNA eller DNA:t i andra celler i kroppen. Detta skulle kunna bidra till en risk för cancer, till exempel levercancer (hepatocellulärt karcinom). Du bör därför diskutera detta med din läkare.

Efter behandlingen med BEQVEZ kommer du förväntas delta i en uppföljningsstudie som undersöker behandlingens långtidseffekt under 15 år, hur väl den fortsätter att verka och vilka eventuella biverkningar som kan kopplas till behandlingen. Om du får cancer kan läkaren komma att ta ett prov från din cancer (biopsi) för att kontrollera om BEQVEZ har infogats i cellens DNA.

Om du redan har riskfaktorer för levercellskarcinom (t.ex. om du har leverfibros, hepatit B, hepatit C eller fettlever (ej orsakad av alkohol)), kommer läkaren regelbundet (t.ex. varje år) att övervaka din leverhälsa på lång sikt (i minst 5 år) efter att du fått BEQVEZ. Du får då göra följande undersökningar:

- årlig ultraljudsundersökning av levern
- årligt blodprov för att kontrollera om nivån av alfafetoprotein har ökat.

Risk för onormala blodkoagel

Faktor IX är det protein som behövs för att bilda stabila blodkoagel. Efter behandling med BEQVEZ kan halten av faktor IX-protein öka. Hos vissa patienter kan den under en tidsperiod öka till nivåer som ligger ovanför det normala intervallet.

Ovanligt höga nivåer av faktor IX kan få blodet att koagulera på ett onormalt sätt. Detta ökar risken för blodproppar, t.ex. i lungan (pulmonell tromboembolism) eller i ett blodkärl i benet (venös eller arteriell trombos). Du kan löpa risk för onormal blodkoagulering om du har problem med hjärtat och blodkärlen (om du t.ex. har haft en hjärt-kärlsjukdom), tjocka och stela artärer (arterioskleros), högt blodtryck eller om du är diabetiker eller äldre än 50 år).

Tala med läkaren omedelbart om du märker tecken på onormal koagulering, som t.ex. plötslig bröstsmärta, andnöd, plötslig muskelsvaghet, förlust av känseln och/eller balansen, nedsatt psykisk klarhet, svårigheter att tala eller svullnad av ett eller båda benen.

Patienter med nedsatt immunförsvar eller patienter med hiv-infektion eller annan infektion

Om du är immunsupprimerad (när immunsystemet är försvagat, vilket resulterar i sämre förmåga att bekämpa infektioner), genomgår eller kommer att genomgå en behandling som försämrar ditt immunförsvar, har en hiv-infektion eller en annan infektion eller nyligen har haft en infektion kommer läkaren att besluta om du kan få BEQVEZ. BEQVEZ får inte användas hos patienter med aktiva infektioner som är antingen akuta (korttids-) infektioner eller kroniska (långtids-) infektioner som inte behandlas med läkemedel (se avsnitt 2, Du ska inte ges BEQVEZ).

Användning av andra hemofilibehandlingar

Efter användning av BEQVEZ ska du tala med din läkare om huruvida eller när du ska stoppa dina andra hemofilibehandlingar och ta fram en behandlingsplan för vad som ska göras i händelse av kirurgiska ingrepp, trauma, blödningar eller eventuella ingrepp som potentiellt kan öka risken för blödning. Det är mycket viktigt att fortsätta med övervakning och läkarbesök för att fastställa om du behöver ta andra behandlingar mot hemofili. Tala omedelbart med läkare ifall du får återkommande eller okontrollerade blödningar.

Få genterapi igen i framtiden

När du har fått BEQVEZ kommer ditt immunförsvar att producera antikroppar mot proteinerna som sitter på skalet av det adenoassocierade viruset (AAV-viruset) i BEQVEZ. Det är ännu inte känt om eller under vilka förhållanden som behandling med BEQVEZ kan upprepas. Om kroppen utsätts för läkemedlet en andra gång vet man inte om dessa antikroppar kommer att känna igen viruset och hindra läkemedlet från att verka. Det är ännu inte heller känt om eller under vilka förhållanden som en efterföljande annan genterapi med AAV-virus är möjlig.

Undvik blodgivning och donationer för transplantation

Den aktiva substansen i BEQVEZ kan tillfälligt utsöndras genom blod, sperma eller kroppsavfall (se även avsnitt 2, Användning av preventivmedel).

För att säkerställa att personer som inte har hemofili B inte exponeras för BEQVEZ-DNA får du inte donera blod, sperma eller organ, vävnader eller celler för transplantation efter att du har behandlats med BEQVEZ.

Barn och ungdomar

BEQVEZ ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 år eftersom det ännu inte har studerats i denna population.

Andra läkemedel och BEQVEZ

Tala om för läkare om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel och/eller (traditionella) växtbaserade läkemedel eftersom de kan påverka hur detta läkemedel fungerar.

Vissa läkemedel, (traditionella) växtbaserade läkemedel och alkohol påverkar levern. Detta kan i sin tur påverka hur kroppen reagerar på detta läkemedel och öka risken för leverskada. Informera din läkare om du börjar ta nya läkemedel efter behandlingsstart, eftersom dessa läkemedel kan påverka din lever.

Du kan behöva få behandling med kortikosteroider efter behandling med BEQVEZ (se avsnitt 2, Varningar och försiktighet). Eftersom kortikosteroider kan påverka kroppens immunsystem fungerar vaccinationer eventuellt inte som de ska. Det är viktigt att du har fått dina vaccinationer innan du får BEQVEZ. Läkaren kan komma att anpassa tidpunkten för vaccinationer och rekommendera att du inte får vissa vaccinationer medan du behandlas med kortikosteroider. Behandlingen med kortikosteroider kan också påverkas av andra läkemedel. Tala med läkare om du har några frågor.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du ges BEQVEZ.

- BEQVEZ rekommenderas inte för kvinnor som kan bli gravida eller som är gravida. Det är inte känt om BEQVEZ kan användas säkert av dessa patienter eftersom effekterna på graviditeten och det ofödda barnet är okända.
- BEQVEZ rekommenderas inte under graviditet. Det är inte känt om detta läkemedel kan skada ditt ofödda barn när det ges till dig under graviditeten.
- BEQVEZ ska inte användas under amning. Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Användning av preventivmedel

Manliga patienter ska säkerställa att de använder ett preventivmedel med barriärfunktion i 6 månader efter att de fått behandling med BEQVEZ och partners ska undvika kontakt med sperma under denna period. De ska inte heller donera sperma efter att de fått behandlingen.

Dessa åtgärder är avsedda att förhindra den teoretiska risken att faktor IX-genen från en faders BEQVEZ-behandling överförs till ett barn eller patientens sexuella partner med okända följder. Diskutera med läkare vilka preventivmetoder som är lämpliga.

Körförmåga och användning av maskiner

Personer som får BEQVEZ har fått biverkningar, t.ex. tillfällig huvudvärk och yrsel som kan påverka förmågan att köra bil och använda maskiner. Om du får sådana biverkningar ska du vara försiktig tills du är säker på att de inte försämrar din körförmåga eller din förmåga att använda maskiner. Tala med läkaren om du har frågor.

BEQVEZ innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur BEQVEZ ges

Din behandling ges på ett sjukhus eller en hemofilibehandlingsklinik av en läkare med erfarenhet av att behandla blodkoagulationsrubbningar.

Läkaren beräknar hur stor mängd av behandlingen du ska få baserat på din vikt (5×10^{11} vg/kg). Behandlingen med BEQVEZ består av en **engångsinfusion (dropp) i en ven**. Infusionen ges under 1 timme. Din infusion kan komma att saktas ned om du får symtom på en infusionsrelaterad reaktion (se avsnitt 2, Varningar och försiktighet).

Ytterligare läkemedel som du kan behöva

Läkaren kan ge dig ytterligare läkemedel (kortikosteroider) för att reglera kroppens immunsvär på viruset. Ta detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Du kan också komma att få en behandling med

faktor IX före infusionen.

Utsättande av faktor IX-behandling

Det kan ta flera veckor innan blödningskontrollen förbättras efter BEQVEZ-infusionen.

Läkaren kommer regelbundet att mäta faktor IX-aktivitetsnivåerna i ditt blod, dvs. en eller två gånger i veckan under de första 12 veckorna och med jämna mellanrum därefter, och besluta om och när du ska få, minska eller stoppa din ersättande faktor IX-behandling (se avsnitt 2, Varningar och försiktighet).

Om du har frågor om hur BEQVEZ används ska du tala med läkare.

Om du har fått för stor mängd av BEQVEZ

Det är osannolikt att du får för stor mängd av det här läkemedlet eftersom dosen ges på sjukhuset. Om du ändå skulle få för mycket BEQVEZ kan läkaren behöva ta blodprover och behandla dig efter behov.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- Förhöjda nivåer av transaminaser (leverenzym) uppmätta i blodprover.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- Huvudvärk
- Magont (buksmärta)
- Yrsel
- Illamående
- Feber
- Kraftlöshet (asteni)
- Ökade nivåer av kreatinin (en nedbrytningsprodukt från musklerna) som ses i blodprover
- Ökade nivåer av laktatdehydrogenas (en markör för vävnadsskador) som ses i blodprover

Tala med läkare eller sjuksköterska om du får någon av dessa biverkningar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur BEQVEZ ska förvaras

Följande information är avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal som kommer att förbereda och ge läkemedlet.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

BEQVEZ måste förvaras upprätt och i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaras vid –90 °C till –60 °C och transporteras vid –100 °C till –60 °C. Förpackningar som tas ut ur fryst förvaring (–90 °C till –60 °C) kan förvaras vid rumstemperatur (upp till 30 °C) i upp till 5 minuter för förflyttning mellan miljöer med ultralåg temperatur.

Får inte frysas ned på nytt efter upptining.

Frysta injektionsflaskor i innerkartongen tar upp till 1 timme att tina i rumstemperatur (upp till 30 °C). Den totala tiden i rumstemperatur från den tidpunkt då injektionsflaskorna tas ut ur fryst förvaring fram till tidpunkten då dosberedningen påbörjas ska vara högst 3 timmar.

Efter upptining får läkemedlet inte frysas igen och kan förvaras i kylskåp vid 2 °C till 8 °C i innerkartongen i 24 timmar. Hållbarheten efter spädning är 24 timmar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är fidanakogen-elaparvovek. Varje injektionsflaska på 1 ml innehåller en ungefärlig koncentration på $0,79-1,21 \times 10^{13}$ vektorgenom/ml.
- Övriga innehållsämnen är natriumdivätefosfatmonohydrat (E339), dinatriumvätefosfatheptahydrat (E339), natriumklorid, poloxamer 188 och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2, BEQVEZ innehåller natrium).

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

BEQVEZ är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

BEQVEZ tillhandahålls i en injektionsflaska av plast på 2 ml med en extraherbar volym på 1 ml.

När BEQVEZ har tinat är det en klar till något opalskimrande, färglös till något brunaktig lösning.

BEQVEZ tillhandahålls i en kartong som innehåller det antal injektionsflaskor som krävs för en enstaka patientdos.

Innehavare av godkännande för försäljning

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bryssel
Belgien

Tillverkare

Wyeth Farma S.A.
Autovia del Norte A-1 Km. 23. Desvio Algete Km. 1
28700 San Sebastian de los Reyes
Madrid
Spanien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

Belgique/België/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: + 370 52 51 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tel: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36-1-488-37-00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Viktigt: Läs produktresumén före användning.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

BEQVEZ måste transporteras inom området i förslutna, okrossbara, läckagesäkra behållare.

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer.

BEQVEZ ska hanteras aseptiskt under sterila förhållanden.

Personlig skyddsutrustning (inklusive skyddshandskar, skyddsglasögon, laboratorierock och skyddsärmars) ska bäras under hantering och administrering av BEQVEZ.

Upptining

- Förvaras i originalförpackningen för att undvika exponering för direkt solljus och ultraviolett ljus.
- Förvara BEQVEZ upprätt i originalförpackningen.
- Ta ut innerkartongen ur yttre kartongen.
- Tina BEQVEZ-injektionsflaskorna i upprätt position i innerkartongen i 1 timme vid rumstemperatur (15 °C till 30 °C).
- Injektionsflaskorna får snurras försiktigt men inte skakas eller vändas upp och ned.
- Den totala tiden i rumstemperatur från den tidpunkt då injektionsflaskorna tas ut ur fryst förvaring fram till tidpunkten då dosberedningen påbörjas ska vara högst 3 timmar.
- Inspektera injektionsflaskorna visuellt beträffande partiklar och missfärgning. Använd inte injektionsflaskor som innehåller synliga partiklar. Den upptinade lösningen i injektionsflaskan ska vara klar till något opalskimrande, färglös till något brunaktig.
- Injektionsflaskorna får inte frysas ned igen.

Beredning före administrering

Det här läkemedlet bereds för intravenös infusion genom spädning i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)

injektionsvätska, lösning med 0,25 % humant serumalbumin (HSA).

Beredning av spädningslösning (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning med 0,25 % HSA)

- HSA som används för beredning av detta läkemedel måste vara kommersiellt tillgängligt. Antingen 20 % vikt/volym eller 25 % vikt/volym HSA rekommenderas.
- Beräkna volymen HSA som krävs för att uppnå en slutlig koncentration på 0,25 % vikt/volym HSA i en 200 ml slutlig infusionsvolym.
- Beräkna volymen läkemedel som krävs för den patientspecifika behandlingen.
 - Se det medföljande informationsbladet om tillverkningssatsen för information om koncentrationen av vektorgenom per injektionsflaska och för beräkningsstegen för läkemedlet.
 - Obs! Vektorgenomkoncentrationen som anges i informationsbladet om tillverkningssatsen är den faktiska koncentrationen för varje injektionsflaska, som ska användas för beräkningar för dosberedning.
- Beräkna volymen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning som krävs för att uppnå en slutlig infusionsvolym på 200 ml när den kombineras med läkemedlet och HSA.
- Kombinera den beräknade volymen HSA med den beräknade volymen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning i en lämplig behållare för intravenös infusion.
- Blanda spädningslösningen försiktigt. Skaka inte. Inkubera spädningslösningen i infusionsbehållaren vid rumstemperatur (15 °C till 30 °C) i minst 10 minuter innan BEQVEZ tillsätts.

Beredning av infusionsvätska, lösning

- Inspektera visuellt den tinade produkten beträffande partiklar före administrering. Använd inte injektionsflaskor som innehåller synliga partiklar.
- Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.
- Extrahera den beräknade volymen BEQVEZ från injektionsflaskorna med aseptisk teknik och sterila komponenter.
- Kombinera den extraherade volymen BEQVEZ med spädningslösningen (0,9 % natriumklorid med 0,25 % HSA) för en total infusionsvolym på 200 ml.
- Blanda infusionslösningen försiktigt. Skaka inte.
- Infusionslösningen ska uppnå omgivningstemperaturen före administrering till patienten.

Administrering av infusionsvätska, lösning

- För intravenös användning.
- Får inte infunderas som en snabb intravenös injektion eller som bolusinjektion.
- Ett intravenöst in line-filter på 0,2 µm kan användas för administrering.
- Infusionslösningen ska administreras till patienten under cirka 60 minuter.

- Om en infusionsrelaterad reaktion inträffar under administreringen ska infusionshastigheten minskas eller infusionen stoppas helt (se avsnitt 4.4).

Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

Oavsiktlig exponering för BEQVEZ måste undvikas. Om huden exponeras måste det drabbade området tvättas grundligt med tvål och vatten i enlighet med lokala rutiner. Om ögonen exponeras måste det drabbade området spolas grundligt med vatten i minst 15 minuter.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

Oanvänt läkemedel och engångsmaterial som kan ha varit i kontakt med BEQVEZ (t.ex. injektionsflaskor, allt material som används för injektion, inklusive nålar och eventuell använd produkt) måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för läkemedelsavfall.

Allt spill av BEQVEZ måste torkas bort med absorberande gasväv och spillområdet måste desinficeras med en blekmedelslösning följt av spritservetter. Allt rengöringsmaterial måste förpackas i dubbla påsar och kasseras enligt lokala riktlinjer för hantering av läkemedelsavfall.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning